

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1939

THÈSE

N°

1406

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

Diplôme Universitaire (Mention Médecine)

PAR

Léon I. LEVY

né le 4 Janvier 1913 à Bazargic (Roumanie)

Contribution à l'étude du traitement
des méningites à pneumocoques par
les sulfamides (1162 F -- 693)

Président : M. LEMIERRE, Professeur

STUDIO STÉNO-DACTYL
5, Rue du Pont-de-Lodi
PARIS
1939

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1939

THÈSE

N°

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

Diplôme Universitaire (Mention Médecine)

PAR

Léon I. LEVY

né le 4 Janvier 1913 à Bazargic (Roumanie)

Contribution à l'étude du traitement
des méningites à pneumocoques par
les sulfamides (1162 F -- 693)

Président: M. LEMIERRE, Professeur

STUDIO STÉNO-DACTYL
5, Rue du Pont-de-Lodi
PARIS
1939

IV. — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

à titre permanent

MM.

ALAJOUANINE	} Clinique médicale.
AUBERTIN	
BRULE	
CHABROL	
DONZELOT	
DUVOIR	
LIAN	
PASTEUR-VALLERY- RADOT	
SEZARY	

MM.

BASSET	} Clinique chirurgicale.
BROCO	
CADENAT	
GATELLIER	
MOURE	
QUENU	
VELTER	

MM.

ECALLE	} Clinique obstétricale.
METZGER	

V. — CHARGÉS DE COURS

MM.

CHAILLEY-BERT, agrégé, .	Education physique.
LEDOUX-LEBARD	Radiologie clinique.
RUPPE	Stomatologie.
WEIL-HALLE	Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans des dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MA MERE

A MON PERE

En témoignage de mon profond amour et de ma reconnaissance, infinie pour leur grande bonté et leur dévouement de tous les instants.

Ils m'ont toujours montré le chemin du devoir et entouré de la plus tendre affection.

C'est à eux que je dois toute ma formation, c'est à eux que je dédie cet ouvrage.

A MADAME LE DOCTEUR BERTRAND-FONTAINE

Médecin des Hôpitaux de Paris

*Qui nous a inspiré le sujet de cette
thèse et nous a guidé efficacement
dans notre travail.*

*Qu'elle trouve ici l'expression de
notre profonde reconnaissance pour
son aide précieuse et son accueil
toujours bienveillant.*

A MES MAITRES DES HOPITAUX

ET DE LA FACULTE

*Témoignage de profonde recon-
naissance.*

INTRODUCTION

Avant la chimiothérapie, les thérapeutiques appliquées à la méningite à pneumocoque n'ont été que rarement couronnées de succès, et dans ses leçons cliniques de l'Hôpital Claude-Bernard, le Professeur LEMIERRE a pu dire qu'il considérait la guérison de ces accidents morbides comme une éventualité exceptionnelle, que dans la littérature médicale des trente dernières années, il n'avait trouvé qu'une dizaine de cas.

La méningite à pneumocoque comportait jusqu'à présent un pronostic à peu près fatal.

L'évolution est le plus souvent suraigüe, foudroyante, d'une durée de trois jours au maximum.

Dans un cas de M. NETTER, elle dura 11 jours.

La marche est parfois cyclique et comparable à celle de la pneumonie.

Différents modes de traitement sont préconisés.

Chaque auteur a ses préférences.

Pour la plupart des auteurs, l'emploi du sérum anti-pneumococcique intra-musculaire et intra-rachidien, associé aux thérapeutiques habituelles anti-infectieuses, n'a pour ainsi dire jamais donné de résultats favorables.

Nous relevons cependant deux cas de guérison cités

OBSERVATION

Mme E... ménagère, âgée de 43 ans, entre le 23 février 1939 à la salle Lécorché avec une température à 38°4 se plaignant d'une céphalée intense, de nausées, d'insomnie.

Lorsqu'on l'interroge, on apprend que les troubles actuels ont débuté trois jours auparavant, marqués d'abord par la céphalée, puis sont apparus : des rachialgies, des contractures et des vomissements. On apprend de plus que, vers la fin de janvier, elle aurait eu une congestion pulmonaire grippale qui n'aurait duré que 5 à 6 jours, mais que, depuis ce moment-là et jusqu'à l'apparition des troubles actuels, elle se sentait fatiguée.

A l'examen, à son entrée, on trouve une malade prostrée, bien que lucide et répondant à l'interrogatoire, le faciès vultueux et l'on note, à la commissure labiale droite, l'existence d'un bouquet de vésicules d'herpès. Le pouls bat à 100, la respiration est libre et non accélérée. D'emblée le symptôme dominant trouvé à l'examen est la contracture : la nuque est raide, les membres fixés et difficilement mobilisables, les signes de KERNIG et de BRUNDZINSKI sont facilement mis en

évidence; le reste de l'examen neurologique n'apporte que peu de renseignements : les réflexes sont normaux, la force musculaire est conservée, les paires crâniennes sont intactes, on trouve une hyperesthésie cutanée généralisée, il est facile de faire apparaître une raie vaso-motrice; il n'y a pas de troubles sphinctériens. Le reste de l'examen est à peu près négatif; il n'y a pas de signes pleuro-pulmonaires, le cœur est rapide (100); on trouve à la pointe un souffle systolique qui est variable selon la position et paraît anorganique. Le foie et la rate ne sont pas hypertrophiés, les urines sont foncées mais ne contiennent ni glucose, ni albumine, ni urobiline. On note enfin l'existence d'une exophtalmie unilatérale qui serait connue de la malade depuis longtemps. L'ensemble des signes trouvés à l'examen impose le diagnostic de méningite aiguë.

La ponction lombaire retire un liquide louche hypertendu (58 cc.). Sur la seule vue de ce liquide, on fait absorber de suite à la malade 2 grammes de 1162 F. L'examen de ce liquide va donner les résultats suivants :

Leucocytes (par mm. cube) 660

Polynucléaires neutrophiles (p. 100) 100

Bactéries : dipocloques encapsulés.

Gram. positif intra et extra-cellulaires.

Ce liquideensemencé sur bouillon donne, en 24 heures, des cultures abondantes et dans le même temps tue la souris.

L'identification du germe faite dans le laboratoire

du professeur TROISIER confirme que ce pneumocoque est du groupe D, type 10.

Le taux de l'albumine est de 3 grammes.

Le diagnostic de méningite à pneumocoques étant fait dès l'examen du liquide et avant même l'identification, on substitue au 1162 le 693. On donne :

- 1 gramme intraveineux immédiat et,
plus tard dans la journée,
- 2 grammes intra-umusculaires et
- 2 grammes per os.

Le tout est réparti sur les 24 heures, en faisant une moyenne de 0 gr. 50 environ toutes les 4 heures 1/2. On injecte 40 cc. de sérum antipneumococcique.

En même temps, on faisait une hémoculture qui va rester négative, un examen hématologique qui donne les résultats suivants :

Globules rouges	3.800.000
Globules blancs	19.000

Polynucléaires	82 %
Lymphocytes	10 %
Moyens mononucléaires ..	6 %
Grands mononucléaires ..	1 %
Eosinophiles	1 %

Enfin, l'oto-rhino-laryngologiste de garde appelé ne trouve aucune lésion auriculaire ou sinusale pouvant être considérée comme porte d'entrée de l'infection.

Dans une première période de l'évolution de la maladie qui s'étend du 23 février au 3 mars, la thérapeutique a eu une action indéniable sur l'affection; certes, la

température restait stabilisée aux environs de 38°-38°5, mais les contractures diminuaient, la céphalée s'estompait, et surtout l'examen quotidien du liquide céphalo-rachidien montrait une amélioration considérable : le liquide s'éclaircissait de jour en jour, sa tension s'abaissait, le nombre des leucocytes diminuait progressivement pour atteindre le chiffre de 22,4 le 2 mars; en même temps une réaction mononucléaire apparaissait se chiffrant par 64% d'éléments mononucléés le même jour; dès le quatrième jour, on ne trouvait plus de germes à l'examen direct; enfin l'albuminorachie avait baissée progressivement pour atteindre le taux de 0 gr. 35.

Néanmoins, les cultures sur bouillon restaient constamment positives et l'inoculation du liquide céphalo-rachidien faite à plusieurs reprises tuait la souris en 24 heures.

Pendant cette période, des dosages quotidiens de 693 dans le liquide céphalo-rachidien ont été faites grâce à l'obligeance de Mlle ALLINNE, assistante des Drs FERNET & DUREL à l'Hôpital Saint-Lazare. Ces dosages ont montré une baisse progressive de la concentration en 693, baisse sans rapport direct avec la dose de médicament administré.

En effet, si les trois premiers jours on avait donné une dose quotidienne de 5 grammes, moitié par voie orale, moitié par voie parentérale, doses fractionnées et réparties équitablement sur les 24 heures, devant l'apparition et l'accentuation de la cyanose, la dose quotidienne avait été ra-

menée à partir du 4^e jour à 4 grammes; or, la concentration en 693 libre pour 100 cc. dans le liquide céphalo-rachidien qui s'élevait à 9 milligrammes le 23 février, tombait progressivement à 7 mmgr. 5 le lendemain, à 6 mmgr. le 27, à 5 mmgr. le 28, à 4 mmgr. le 1^{er} mars, à 3 mmgr. le 3 mars.

Aussi décidait-on le 4 mars, d'introduire 1 gramme de 693 par voie rachidienne en utilisant la solution sodée ramenée à 10% dans du sérum physiologique, en même temps que dans les 24 heures on administrait par voie orale et parentérale 4 gr. 50 du médicament; ce jour là, la concentration était tombée à 3 mmgr. 25 alors que dans le sang elle se maintenait au même moment à 6 mmgr.

Cette injection intrarachidienne a été suivie d'une réaction locale violente : marquée par de la céphalée, des rachialgies intenses, des douleurs, une impotence des membres inférieurs, de la rétention d'urine.

Dès le lendemain, la concentration remontait à 5 mmgr. 7, mais l'albuminorachie passait brutalement de 0 gr. 35 à 1 gr. 20.

Les 5 et 6 mars, on continue à donner 5 grammes de 693 par 24 heures dont chaque fois 1 gramme intrarachidien; ; malgré cela, la concentration baisse progressivement, passant à 5 mmgr. 50 puis à 4 mmgr. 75 alors qu'elle restait stabilisée à 6 mmgr. dans le sang.

Le 7 mars, on donne 5 gr. de 693 dont 2 gr. intrarachidiens; pour la première fois ce jour-là, la culture sur bouillon était négative.

Le lendemain, la concentration atteignait 16 mmgr.,

mais le même jour, la culture négative sur bouillon était positive sur bouillon ascite.

Ainsi, l'introduction par voie intrarachidienne d'une dose considérable de 693 n'avait pas stérilisé le liquide malgré une concentration de 16 mmgr. par 100 cc.; des lésions graves et définitives de paraplégie flasque avec rétention d'urine en ont été la conséquence; une escarre apparaît dès le 8 mars et n'allait plus se fermer jusqu'à la fin de l'évolution.

Pendant la période qui s'étend du 8 au 18 mars, la malade va recevoir des doses quotidiennes de 693 variant de 3 gr. 50 à 5 gr. 50 uniquement par voie orale, la concentration dans le liquide céphalo-rachidien restant assez fixe, variant selon les jours de 4 mmgr. à 6 mmgr. pour 100 cc. atteignant 18 mmgr. le 17 mars, après une nouvelle injection de 1 gr. de 693 intrarachidien.

Aucun progrès n'est à noter pendant ces dix jours dans l'évolution de la maladie, la température restant toujours aux environs de 38°; les signes méningés ne rétrocedent plus, les caractères du liquide céphalo-rachidien ne se modifient guère, ayant plutôt tendance à s'aggraver; en effet, si le chiffre des leucocytes reste voisin de 30 à 40 par mm. cube, on assiste à une nouvelle inversion de la formule leucocytaire, la culture redevenant positive sur bouillon à partir du 10 mars, et le 13 mars, une nouvelle inoculation du liquide céphalo-rachidien à la souris détermine une septicémie pneumococcique mortelle en 24 heures.

Le 14 mars, les germes réapparaissent à l'examen

direct; leur morphologie n'est plus la même que les premiers jours, ils apparaissent boursoufflés, ils vont d'ailleurs disparaître à nouveau pour ne plus réapparaître avant le 5 avril.

Le 17 mars, malgré une concentration de 18 mmgr. par 100 cc. la culture est positive.

A partir du 19 mars, on substitue le 1162 à la dose quotidienne de 3 gr. 50 pendant 3 jours sans qu'aucune modification clinique ou humorale ne soit à noter.

Du 22 au 25 mars, on reprend à nouveau le 693.

Le 25 mars, après 31 jours de traitement par les sulfamides, la malade ayant absorbé 114 grammes de 693 et 12 gr. 50 de 1162, la température reste toujours à 38°, les signes méningés persistent, bien qu'atténués, le liquide céphalo-rachidien contient plus de 30 leucocytes par mm. cube dont plus de 70% de polynucléaires, la culture sur le bouillon est toujours positive.

Aussi le 26 mars, raisonnant par analogie avec les formes trainantes de méningites à méningocoques, on abandonne momentanément la chimiothérapie et l'on tente un choc protéinique en injectant par voie rachidienne 0 cc. 5 d'endoprotéine que le Dr. REILLY a eu l'extrême obligeance de préparer à partir de la culture du liquide céphalo-rachidien. Cette injection est suivie d'une réaction générale intense avec élévation thermique à 40°3.

Mais, trois jours après, une nouvelle ponction lombaire retire un liquide peu modifié, dont la culture sur bouillon est toujours positive.

Du 31 mars au 10 avril, on reprend la chimiothérapie

à raison d'une dose quotidienne de 5 gr. de 1162; malgré ce traitement, on assiste à une véritable reprise de la méningite.

Les 1^{er} et 2 avril, le nombre des leucocytes augmente considérablement, le taux des polynucléaires dépassant 90 %.

Le 5 avril, les germes réapparaissent à l'examen direct, aussi, ce jour-là, on fait une deuxième injection d'endoprotéine.

Cette injection reste sans action sur la reprise, le liquide céphalo-rachidien reste purulent, les germes très abondants à l'examen direct et, malgré une dernière tentative chimiothérapique, par un dérivé sulfoné, le 1423 F, la malade meurt le 15 avril.

C'est ainsi que, en dépit de l'amélioration considérable obtenue dès les premiers jours du traitement, nous n'avons pu obtenir qu'une atténuation de la maladie et une prolongation notable de sa durée.

A quoi est dû cet échec ? Pouvons-nous en tirer des indications en ce qui concerne les cas futurs ? Telles sont les questions que nous nous posons.

Le pneumocoque en cause était-il particulièrement virulent ?

Rappelons que l'identification faite, grâce à l'extrême obligeance de M. TROISIER, dans son laboratoire, a montré qu'il s'agissait d'un pneumocoque type 10, très peu connu en France, puisque c'était le 8^e échantillon que M. TROISIER avait eu l'occasion d'étudier.

Nous avons, à huit reprises, inoculé le liquide cépha-

lo-rachidien à la souris qui, 5 fois, est morte en 24 heures, de septicémie pneumococcique.

Trois inoculations seulement sont restées négatives. La première avait été faite le lendemain des premières injections intra-rachidiennes de 693, mais alors que la concentration dans le liquide n'avait pas encore dépassé 5 mmgr. 75, la deuxième avait été faite avec un liquide céphalo-rachidien, où la concentration était à 6 mmgr.; la troisième avec un liquide céphalo-rachidien où la concentration était montée à 18 mmgr. après une injection intra-rachidienne.

Le lendemain de cette troisième inoculation négative, fut faite l'inoculation de la culture obtenue avec le même liquide céphalo-rachidien et cette inoculation fut positive.

Ainsi nous ne sommes jamais parvenus, quelle que soit la concentration du médicament, à stériliser le liquide céphalo-rachidien de notre malade. Au maximum, nous avons obtenu la négativité de la culture en bouillon simple, tandis que la culture en bouillon ascite demeurait positive.

En l'absence de données précises, sur la virulence du germe, devons-nous incriminer une insuffisance du traitement ?

A ce propos, disons tout d'abord qu'en ce qui concerne la tolérance au médicament, des doses énormes de sulfamides (114 gr. de 693, 62 gr. de 4162 F) n'ont déterminé chez notre malade qu'une anémie modérée à 2.600.000. Aucune intolérance digestive n'a été notée;

seule une cyanose passagère a existé au début du traitement pour disparaître ensuite.

Par contre, signalons l'effet indéniablement nocif de l'injection intra-rachidienne du médicament : paralysie, rétention d'urine, escarres sacrées ont suivi immédiatement les premières injections intra-rachidiennes.. Le solvant sodé est probablement responsable de ces accidents; nous avons tenu néanmoins à les signaler.

Pour en revenir à l'effet du traitement, nous avons assisté, pendant les premiers jours, malgré les doses assez fortes de 693 administrées, à une baisse progressive de la concentration dans le liquide céphalo-rachidien qui, de 9 mmgr. au début, est tombé à 6, puis 4, puis à 3 mmgr. 25 le 10^e jour, ce qui nous a incités à injecter le médicament par voie rachidienne.

Nous avons dit les accidents qui ont suivi ces injections et nous les ont fait abandonner.

Mais si nous avions eu à notre disposition une solution non agressive pour les enveloppes nerveuses et la moelle, aurions-nous obtenu un meilleur résultat en arrivant dès le début à des concentrations supérieures ? C'est possible, mais non démontré.

En effet, dans les observations déjà publiées de guérison de méningite à pneumocoques, dans lesquelles manquent le plus souvent les renseignements sur la concentration du médicament dans le liquide céphalo-rachidien, c'est dès le début, et avec des doses relativement modestes de sulfamides, que s'est obtenue la guérison.

D'autre part, dans notre cas, l'amélioration massive

des premiers jours, avec concentrations de 9 à 7,5 dans le liquide céphalo-rachidien n'a cependant pas coïncidé avec une stérilisation complète du liquide. Enfin, par la suite, nous ne sommes pas davantage arrivés à cette stérilisation complète en atteignant les concentrations de 16 et de 18 mmgr.

Nous avons assisté, dans notre cas malheureux à cette puissante action « bactériostatique » dont parlait récemment MEERSSEMAN. L'amélioration foudroyante du début a été suivie d'une stabilisation prolongée, puis de reprise d'une maladie qui a revêtu une allure cachectisante sans qu'aucune action thérapeutique ait paru dès lors avoir sur elle la moindre prise.

Nous espérons que cette observation, pour négative qu'elle soit, sera peut-être utile en soulignant les graves difficultés qui peuvent se rencontrer dans le traitement des affections à pneumocoques par les sulfamides.

TRAITEMENT

Conduite à tenir - Posologie

Le traitement médical des méningites purulentes à pneumocoques, que nous aurons seul en vue, se résume dans l'administration à *hautes doses* de sulfamides (1162 F — 693) et ceci d'une façon prolongée pour éviter les rechutes. Il doit comporter un traitement d'attaque, un traitement d'entretien et un traitement adjuvant.

Traitement d'attaque.

Pendant les premiers jours, le traitement d'attaque doit être *précoce et massif*. Précoce, dès l'établissement du diagnostic; massif : il faut avoir recours à des doses de 6, 8 et même 10 gr. par 24 heure per os. (Ceci bien entendu chez l'adulte.

On peut donner au malade d'emblée la moitié de la dose prescrite pour la journée, l'autre moitié devant être fractionnée dans le courant de la même journée, en 3-4 prises, de préférence au moment des repas. Dans la nuit, les prises peuvent être plus espacées.

Le médicament s'éliminant rapidement, il y a avantage à fractionner les doses pour que l'organisme soit

imprégné de façon certaine par le produit. La meilleure méthode est d'administrer la dose totale en 8 à 12 prises par 24 heures à raison d'une prise toutes les 2 heures le jour, et toutes les 3 heures la nuit.

Chez l'enfant et le nourrisson, on emploie couramment la dose de 3 gr. par jour, per os, par prises fractionnées pendant 3 jours; 2 gr. les 3 jours suivants; 1 gr. les 3 jours qui suivent encore. (MARQUEZY).

On peut aussi, en tenant compte du poids du sujet, administrer 0 gr. 15 du produit par kg. (MARTIN).

Le nourrisson supporte très bien les sulfamides beaucoup mieux que l'adulte. Les seuls incidents : cyanose, anémie, qu'on a signalés, se sont produits chez l'adulte. De toute façon, il est habituellement inutile de prolonger la médication à la dose de 3 gr. plus de 3 jours.

On sait en effet que l'efficacité du sulfamide, quand elle doit s'affirmer, apparaît très rapidement.

Quoiqu'il en soit, en présence d'une méningite à pneumocoque, il ne faut pas hésiter à employer une très forte dose de sulfamide, peut-être même, faut-il doubler la dose habituelle. Devant un pronostic aussi grave, on est véritablement autorisé à le faire.

Traitement d'entretien.

Le traitement d'entretien doit être continu et prolongé en diminuant progressivement les doses.

Le guide le plus précieux du traitement d'entretien,

en dehors de l'amélioration clinique, est le dosage du sulfamide dans le liquide céphalo-rachidien.

Cette étude, est du plus grand intérêt; c'est sur elle que l'on se base pour intensifier ou diminuer le traitement par le sulfamide ou pour varier la voie d'introduction.

En général, après 5 ou 6 jours, le liquide céphalo-rachidien, ne contenant plus de germes et son taux en sulfamides étant satisfaisant, on peut diminuer les doses par la bouche à 5-6 gr. chez l'adulte et à 0 gr. 10 par kg. chez l'enfant.

Par la suite on pourra, et par étapes successives, diminuer progressivement les doses. La durée totale du traitement varie selon les cas, de 15 jours à 6 semaines.

M. HUBERT a pu administrer dans un cas de méningite à pneumocoque 100 gr. de 1162 F, sans avoir eu aucun ennui sérieux. Nous ne croyons pas qu'il y ait avantage à abréger le traitement ni à diminuer trop rapidement les doses de sulfamide, car les rechutes paraissent relativement fréquentes.

Le traitement devra être arrêté lorsque le liquide céphalo-rachidien sera redevenu normal.

Souvent il persiste pourtant une légère réaction cellulaire, disparaissant très lentement mais dont la présence ne doit pas faire poursuivre le traitement.

Traitement adjuvant.

Les incompatibilités du sulfamide étant encore au-

jourd'hui mal connues, le traitement adjuvant devra être aussi discret que possible.

On surveillera la diurèse; si le malade boit difficilement, on prescrira du sérum glucosé.

On veillera au bon fonctionnement de l'intestin par des lavements quotidiens et au besoin on prescrira de l'huile de paraffine.

En aucun cas on ne donnera du sulfate de soude ou de magnésie qui favorisent l'apparition de la sulfhémoglobinémie.

On luttera contre l'acidose en donnant au malade des quantités abondantes de boissons alcalines, alternant avec des boissons sucrées pour favoriser la diurèse.

Assez rapidement on donnera du lait, puis bientôt un régime lacto-fructo-végétarien, en proscrivant tous les aliments contenant du soufre.

Les premiers jours de l'institution du traitement on peut être impressionné par la cyanose qui, avec les hautes doses de sulfamide, est de règle et toujours plus ou moins marquée. Fait curieux, cette cyanose après avoir atteint son maximum vers le troisième ou le quatrième jour, diminue par la suite spontanément sans que l'on ait à diminuer les doses.

Cette cyanose, de pathogénie encore très obscure lorsqu'elle n'est pas dûe, ce qui est très rare, à de la sulfhémoglobinémie ou à de la méthémoglobinémie, n'est pas une contre-indication à la poursuite du traitement.

Par mesure de précaution, il faut pratiquer égale-

ment de temps à autre et surtout à partir du 8^e jour du traitement, une numération globulaire et surveiller l'élimination du sulfamide dans les urines.

Lorsque la diurèse est peu abondante et la concentration en sulfamide faible dans les urines, par rapport aux doses ingérées, on peut redouter une concentration trop forte du produit dans le sang.

C'est une éventualité rare, mais il faut savoir que si le taux de concentration du sulfamide atteint ou dépasse 16 à 18 mmgr. % dans le sérum sanguin, il y a urgence à diminuer les doses.

Voies d'administration.

La principale voie d'administration des sulfamides est la voie buccale.

C'est par cette voie qu'on administre les hautes doses de sulfamide.

L'absorption se fait beaucoup mieux et plus rapidement per os que par la voie intra-rectale ou sous-cutanée.

C'est ainsi que dans l'observation de M. BOLZINGER où il s'agit d'un jeune sapeur traité par le 693 per os, la guérison est survenue rapidement.

Le malade fut soumis au 693 à partir de la 12^e heure de son hospitalisation — donc précocement —, et à la dose de 5 gr. le premier jour.

Le lendemain l'amélioration est amorcée et la dose est diminuée à 4 gr.

Deux jours après, l'amélioration clinique est manifeste.

La médication est maintenue à raison de 4 gr. pendant 2 jours, elle est reportée à 3 gr. les deux jours suivants et à 2 gr. par la suite.

Après un mois, le malade quitte l'hôpital.

C'est un fait pratique important à retenir que la voie buccale permet d'agir efficacement.

L'ingestion peut-elle suffire ?

Il est difficile de l'affirmer, sans doute, si l'état du malade (vomissements, coma...) empêche l'absorption du médicament, si l'ingestion même du produit détermine des vomissements, il y a lieu d'utiliser les autres voies.

En outre, il est possible que le taux de concentration dans le liquide céphalo-rachidien varie suivant le degré d'inflammation des méninges.

Or, comme cela se voit à la période du début des méningites purulentes, lorsque les méninges sont profondément lésées, elles sont moins perméables au sulfamide, et laissent mal filtrer le produit.

C'est ainsi que chez un malade atteint de méningite à pneumocoques et prenant 8 gr. de sulfamide. M. MARTIN n'a retrouvé dans le liquide céphalo-rachidien que 1 mmgr. 5 (dose très faible) de sulfamide, taux nettement insuffisant pour exercer une action favorable sur la maladie.

Le taux de concentration du sulfamide administré per os monte rapidement entre le 1^{er} et le 2^e jour, plus lentement par la suite.

Le plein effet pour une dose déterminée ne sera donc obtenu qu'après 3 jours d'administration du produit.

Or, il y a grand intérêt à obtenir le plus tôt possible, un taux de concentration important de sulfamide, dans le liquide céphalo-rachidien.

La seconde raison qui doit nous amener à injecter les sulfamides par voie rachidienne est basée sur le fait que le sulfamide passe moins bien dans le liquide céphalo-rachidien que dans le sang.

MARSHALL admet que le taux de concentration du 1162 F serait dans le liquide céphalo-rachidien moitié moins fort que dans le sang.

Un troisième fait, clinique cette fois-ci, dans un cas de méningite otique à pneumocoque, de MM. L. BOUTIN & A. HAUTANT.

Les auteurs signalent l'échec de la sulfamidothérapie per os et intramusculaire et la guérison après injection du produit dans le liquide céphalo-rachidien.

A partir de la 4^e injection intra-rachidienne, la culture du liquide ne pousse plus et celle-ci se maintient négative jusqu'au jour de la guérison.

Quelle est la technique de ces injections ?

Par la voie intra-rachidienne, l'administration sera quotidienne durant les premiers jours.

Après avoir retiré par ponction lombaire selon l'âge, 10 à 20 cc., de liquide céphalo-rachidien, on injectera une quantité égale d'une solution de sulfamide à 0,85 % préalablement tiédie au bain-marie.

Il en résulte de tout ceci un fait pratique utile à sa-

voir : qu'au début les injections intra-rachidiennes de sulfamide sont à conseiller pour obtenir le plus rapidement possible une concentration élevée en produit et cela d'autant plus que les méninges enflammés sont peu perméables au sulfamide.

Par la suite, les méninges — au fur et à mesure que le liquide s'éclaircit — laissent mieux filtrer le 1162 F, les ponctions lombaires, suivies d'injections, de solution de sulfamide, peuvent être espacées puis suspendues.

Mais il existe des inconvénients de la voie intra-rachidienne. Ceux-ci peuvent se diviser en deux : les inconvénients d'ordre clinique, comme ceux signalés dans notre observation : paralysie, escarres, rétention d'urine. La rétention d'urine, nous l'avons remarquée également chez un de nos malades atteint de méningite à méningocoque et soumis à la sulfamidothérapie intra-rachidienne.

Pour M. MARTIN les injections intra-rachidiennes de 1162 F n'ont jamais provoqué le moindre ennui et ont toujours été parfaitement tolérées.

Les inconvénients résultant d'une mauvaise présentation du produit.

Le soludagenan est une solution sodée concentrée, toxique pour les méninges et probablement responsable de ces accidents.

La soluseptazine n'est pas toxique, mais présente le désavantage d'être une solution faiblement concentrée.

Il faut espérer que dans un proche avenir nous trou-

verons dans le commerce des solutions concentrées de sulfamide mais non nocives pour les méninges.

« En attendant une posologie basée sur des cas plus nombreux, étant donné la gravité d'évolution des méningites à pneumocoque, la prudence autoriserait l'association immédiate des deux variétés de traitement : voies buccale et rachidienne (TIXIER) ».

Concentration du sulfamide dans le liquide céphalo-rachidien.

A la suite de recherches entreprises par MM. TREFOUEL NITTI, MARTIN & BOVET, sur l'étude du taux de concentration du sulfamide dans le sang, dans les urines et dans le liquide céphalo-rachidien, il résulte que pour le 1162 F agisse, il faut que sa concentration dans le liquide céphalo-rachidien soit égale et si possible supérieure à 4 mmgr. pour 100 cc.

Si ce taux après deux ou trois jours n'est pas atteint, c'est que le traitement institué a été trop timide et il ne faut pas hésiter à augmenter les doses.

Si au contraire les chiffres trouvés sont élevés : 5,6 parfois 7 mmgr. c'est que les doses prescrites ont été suffisantes et que les méninges laissent bien filtrer le produit.

Dans ces cas on pourra diminuer légèrement les quantités de sulfamide administrées journellement et suspendre les injections de sulfamide par ponction lombaire.

Ce dosage de sulfamide a également un intérêt *pronostique*.

Les malades qui ont une bonne perméabilité de leurs méninges au 1162 F et chez qui on retrouve dans le liquide céphalo-rachidien, 6 ou 7 mmgr. de sulfamide pour 100 cc. sont des sujets qui pourraient guérir rapidement, tandis que ceux chez lesquels on obtient péniblement 4 mmgr. le pronostic est beaucoup plus sombre.

C'est ainsi que chez le malade de M. C. HUBERT où le liquide céphalo-rachidien contenait 9 mmgr. de sulfamide pour 100 cc. au troisième jour, la guérison est obtenue en quelques jours.

Le dosage de sulfamide dans le liquide céphalo-rachidien a donc un intérêt primordial pour la conduite du traitement et cependant nous avons remarqué dans notre observation que les concentrations élevées de sulfamide dans le L.C.R. n'avaient pas suffi à stériliser le liquide.

Evolution de la maladie.

Sous l'effet du traitement d'attaque à dose massive, en règle générale, l'amélioration se produit très rapidement.

La température tombe en 48 heures de 40° aux alentours de 37°8-38°; les raideurs diminuent et surtout le malade sort de la torpeur, ne se plaint plus de la tête et reprend sa lucidité.

Parallèlement à cette amélioration clinique, l'étude

du L.C.R. donne de précieux renseignements et permet de juger de l'efficacité de la thérapeutique instituée.

Les germes diminuent de nombre très rapidement; après 48 heures en général on en retrouve plus à l'examen direct. Après 4 à 5 jours, les germes ont complètement disparu, les cultures restant stériles, le liquide de purulent s'éclaircit et devient clair.

La réaction cellulaire diminue rapidement, mais persiste pendant assez longtemps aux alentours de 60 à 30 éléments.

L'albumine diminue lentement et puis revient à un taux normal, tandis que le sucre qui, au début, avait presque complètement disparu, remonte progressivement.

Il faudra enfin toujours doser le sulfamide dans le L.C.R.

La perméabilité des méninges au sulfamide variant selon chaque malade et selon la phase de la maladie, il y a un grand intérêt à doser chez le malade ce produit dans le L.C.R.

A quel produit s'adresser plus spécialement ?

Les auteurs anglais et WHITBY en particulier notent une action beaucoup plus nette vis-à-vis du pneumocoque avec le 693, qui semble avoir donné des résultats plus satisfaisants, qu'avec le 1162 F.

Ces mêmes auteurs lui notent une toxicité moindre. Ils considèrent le 693 comme le moins toxique des produits sulfamidés existant jusqu'à ce jour.

En ce qui concerne l'activité plus grande du 693, elle a été démontrée par les recherches du professeur FLEMING, sur des colonies de pneumocoques in vitro.

Ces colonies ne se développant plus dans le tube où le 693 se trouve, à partir d'un certain degré de concentration (1/32.000), tandis qu'elles restent capables de proliférer dans celui qui contient le 1162 F.

En ce qui concerne la toxicité moindre, M. BENDA apporte une statistique établie avec la collaboration de M. PALAZZOLI, dans la consultation de l'Hôpital Broca qui porte sur 144 malades traités pour urétrite blennorragique et 7 autres sur des affections pneumococques diverses.

Ces malades ont été suivis régulièrement et soumis à l'action d'une dose de 3 gr. par jour, donc équivalente aux doses de 1162 F.

Sur ces 151 malades aucun n'a présenté à aucun moment la moindre tendance à la cyanose ou autre signe d'intolérance hépatique ou rénale. Ceci s'oppose encore au fait d'intolérance et accidents qui ont été signalés par un certains nombre d'auteurs au cours du traitement par le 1162 F.

Les seuls incidents observés, à la dose quotidienne de 3 gr., sont représentés par un certain degré d'anorexie et d'une céphalée passagère. De même dans les statistiques de MM. EVANS & GAISFORD portant sur une centaine de cas.

Les accidents courants aux doses plus élevées sont l'anorexie et une cyanose du reste passagère.

Les accidents de cette nouvelle thérapeutique par les sulfamides, qui restent très rares par rapport au grand nombre d'individus traités, ne doivent donc pas, dans une maladie dont le pronostic était considéré autrefois comme à peu près fatal, redre les médecins timorés et leur faire prescrire des doses insuffisantes qui resteraient inefficaces.

CONCLUSIONS

1) Nous croyons, pour notre part, que dans les affections pneumococciques graves et en particulier dans la méningite, la guérison quand elle doit survenir, est rapide et complète.

2) S'il n'en est pas ainsi, l'administration prolongée du médicament devient inopérante et on assiste alors à une stabilisation des positions réciproques du microbe et du médicament qui, bien souvent, se termine à l'avantage du microbe.

3) Mais les progrès de la chimiothérapie ont déjà été si rapides que nous devons espérer avoir bientôt à notre disposition des corps plus actifs encore, dont l'action bactéricide se montrera plus puissante et qui nous permettront des succès thérapeutiques plus constants.

4) De toute façon, la carence antérieure de la thérapeutique devant une maladie aussi redoutable que la méningite à pneumocoque doit nous inciter, malgré les échecs, à poursuivre l'étude de la sulfamidothérapie et à essayer d'en préciser la technique.

Vu : *Le Doyen*,
M. TIFFENEAU.

Vu : *Le Président de la thèse*,
M. LEMIERRE.

Vu et permis d'imprimer :
Le Recteur de l'Académie de Paris,
G. ROUSSY.

BIBLIOGRAPHIE

- BERTRAND-FONTAINE et J. SCHNEIDER. — Méningite à pneumocoque traitée par 693. Mort après sept semaines d'évolution. (*Bull. et Mém. de la Soc. Méd. des Hôpitaux de Paris* — Séance du 9 juin 1939, n° 20).
- R. BENDA. — A propos de l'action de la sulfamido-pyridine (693) sur le pneumocoque. (*Bull. et Mém. de la Soc. Méd. des Hôpitaux de Paris* — Séance du 21 octobre 1938, n° 28).
- R. BOLZINGER. — Un cas de méningite aiguë à pneumocoques traités par le 693 per os (*Soc. de Méd. militaire*, 9 mars 1939).
- L. BOUTIN et A. HAUTAUT. — Méningites otiques à pneumocoques. Echecs des sulfamides « per os » et intra-musculaires. Guérison après injections intra-rachidiennes. (*Soc. de Laryngo. des Hôpitaux de Paris* — Séance du 20 juin 1938).
- CAUSSADE, NEIMANS, THOMAS et KYRIACOPOULOS. — Méningite suppurée à pneumocoques guérie par la sulfamidothérapie. (*Soc. Méd. de Nancy* — n° 4, 15 février 1939).
- J. DEREUX. — Méningite à pneumocoques. Traitement par la p-aminophénylsulfamide. Guérison. (*Bull. et Mém. de la Soc. Méd. des Hôp.* — 3 février 1939, n° 4).
- G. M. EVANS et W. F. GAISFORD. — Chimiothérapie des pneumococcies et autres infections. (*Lettre au Lancet*, 4 juin 1938).
- A. FLEMING. — L'action anti-bactérienne du 2 (p. amino-benzine-sulfonamido) pyridine sur le pneumocoque et le streptocoque « in vitro ». (*Lancet* — 9 juillet 1938).
- C. HUBERT. — Traitement des méningites post-otiques à streptocoques et à « pneumococcus inucosus » par le 1162 F. — (*Presse Méd.* 14 mai 1938).

- R. A. MARQUEZY. — Discussion à la communication de Madame Bertrand-Fontaine. (*Bull. et Mém. de la Soc. Méd. des Hôp. Séance du 9 juin 1939*).
- MARSHALL, KENDAL, EMERSON et CUTTING. — *Journ. Amer. Méd. Ass.* 108, n° 953, 20 mars 1937.
- R. MARTIN. — Traitement des méningites purulentes à streptocoques par le 1162 F. Intérêt des injections du produit par voie rachidienne et du dosage du sulfamide dans le L.C.R. (*Bull. et Mém. de la Soc. Méd. des Hôp. — Séance du 24 juin 1938, n° 23*).
- ROBERTSON. — Un cas de méningite pneumococcique traitée par « M. et B. 693. (*Lancet*, 24 septembre 1938).
- L. TIXIER, M. ECK et GROSSIARD. — Méningite cérébro-spinale à pneumocoques 1 guérie par le sulfamide (voie buccale). (*Bull. Soc. Péd. Paris — mars 1938*).
- L. T. H. WHITBY. — Chimiothérapie de la pneumococcie et des autres infections avec le 2 (p. amino-benzène-sulfamido) pyridine. (*Lancet — 28 mai 1938*).
-

